

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1929

N° 95

THÈSE

POUR LE

Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1929

PAR

Charles BEDU

Né le 23 Décembre 1905 à Saubris (Loir-et-Cher)

Contribution à l'étude de l'action

des extraits de lobe postérieur d'Hypophyse sur la Diurèse

JURY { *Président* : M. RATHERY, Pr à la Faculté de Médecine de PARIS
 { *Assesseurs* : M. MAIGNON, { professeurs à l'École Nationale
 M. NICOLAS, { vétérinaire d'Alfort.

PARIS

Éditions de la Revue "NOS ANIMAUX"

8, Rue des Saints-Pères, 8

1929

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1929

N° 95

THÈSE

POUR LE

Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1929

PAR

Charles BEDU

Né le 23 Décembre 1905 à Salbris (Loir-et-Cher)

Contribution à l'étude de l'action

des extraits de lobe postérieur d'Hypophyse sur la Diurèse

JURY { *Président* : M. RATHERY, Pr à la Faculté de Médecine de Paris.
 { *Assesseurs* { M. MAIGNON, { Professeurs à l'École Nationale
 { M. NICOLAS, { vétérinaire d'Alfort.

PARIS

Éditions de la Revue " NOS ANIMAUX "

8, Rue des Saints-Pères, 8

1929

Personnel enseignant de l'École Vétérinaire d'Alfort

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE.

Directeur : M. E. NICOLAS.

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Ecoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, R. RAILLIET, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGES DE COURS

	MM..
Anatomie descriptive des animaux domestiques .	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale	MAIGNON.
Physique et chimie médicales, toxicologie, pharmacie	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; zoologie	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers; clinique; séméiologie et prophylactique, jurisprudence	ROBIN
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique; médecine opératoire, obstétrique	MOUSSU.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique .	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique autopsies	PETIT.
Zootéchnie et économie rurale	DECHAMBRE.
Agronomie, botanique et hygiène; matière médicale	DECHAMBRE.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale	ET HENRY.
	VERGE.

AGRÉGÉS

MM. LESBOUYRIES - VERGE.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. DELMER. MM. MONVOISIN.
LESBOUYRIES. MOUSSU (R.)
M. VERGE.



La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA FEMME

A MON PERE ET A MA MERE

A MA FAMILLE

*A tous ceux qui m'ont aidé
dans le cours de mes études et
dans mes travaux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAIGNON
PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE
A L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS
PROFESSEUR DE PHYSIQUE ET DE CHIMIE MÉDICALES
DIRECTEUR DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT.

*Qui nous ont fait l'honneur
d'être membres de notre jury.
Hommage de respectueuse reconnaissance.*

PLAN

I. — Notions générales sur l'Hypophyse.

A) Anatomie

B) Physiologie

II. — Actions pharmacodynamiques des extraits hypophysaires

A) Effets généraux

B) Action sur la diurèse :

1° Action antidiurétique

2° Action oligurique

3° Action diurétique

4° Action sur la composition de l'urine.

III. — Expériences personnelles

A) Préparation et utilisation de l'animal

B) Variations normales de la diurèse

C) Action antidiurétique :

1° Sur l'animal non préparé

2° Sur l'animal à jeun depuis 24 heures

D) Action diurétique :

1° Variation du volume urinaire

2° Spécificité de l'action de l'extrait

3° Variation de la composition de l'urine

4° Comparaison des résultats.

IV. — Conclusions.

I. — NOTIONS GÉNÉRALES SUR L'HYPOPHYSE

a) Anatomie de l'hypophyse.

L'hypophyse ou glande pituitaire existe dans toute la série des vertébrés. Cet organe impair, qui pèse de trois à quatre grammes chez l'homme, repose sur la selle turcique de l'os sphénoïde. Il est relié au diencéphale par un pédoncule, l'infundibulum ou tige pituitaire, qui est creusé, chez certaines espèces, d'un diverticulum dépendant du troisième ventricule.

L'hypophyse se compose de deux lobes, le lobe antérieur ou glandulaire et le lobe postérieur, anatomiquement bien individualisés, et d'une partie intermédiaire. Le lobe antérieur est un diverticule du pharynx embryonnaire, la poche de Rathke, qui au cours du développement s'est isolé et a perdu ses connexions avec le tube digestif. Ce lobe est formé de cordons de cellules épithéliales irrégulièrement anastomosés et largement irrigués par des capillaires sinusoïdes.

La partie intermédiaire, également formée de cellules épithéliales, dérive de la paroi postérieure de la poche

de Rathke qui s'est accolée au lobe postérieur. Elle est plus ou moins complètement séparée du lobe antérieur par la fente intraglandulaire, dernier vestige de la cavité de la poche de Rathke.

Le lobe postérieur, neuro-hypophyse ou corps infundibulaire, dérive de l'hypothalamus. Pauvrement irrigué, il ne contient que de rares cellules nerveuses. Il est surtout constitué d'éléments névrogliaux provenant des cellules épendymaires de l'infundibulum.

*
* *

Le rôle de l'hypophyse est resté longtemps obscur; c'est seulement vers la fin du siècle dernier que des recherches systématiques ont peu à peu dégagé l'importance de ses fonctions. Parmi les notions que l'expérimentation et la clinique ont permis de mettre en évidence, certaines sont définitivement acquises, d'autres sont encore discutées. On a reconnu aussi des propriétés variées aux extraits préparés à partir de la glande totale ou de ses diverses parties; plusieurs de ces propriétés sont utilisées en thérapeutique.

Nous allons passer rapidement en revue l'ensemble de ces données, en considérant d'abord le rôle physiologique de l'hypophyse dans l'organisme, puis les propriétés pharmacodynamiques des extraits hypophysaires.

b) Rôle physiologique de l'hypophyse.

1° Importance fonctionnelle.

La glande pituitaire est-elle nécessaire à la vie? La réponse à cette question varie suivant les expérimentateurs. L'hypophysectomie totale ou partielle a été pratiquée soit par la voie buccale (Horsley et Handelsmann, Aschner, Marinesco, Caselli, etc.), soit par la voie crânienne (Paulesco, Boteaño, Cushing, Biedl, Dandy et Reichert, etc.). Chez le chien, ce dernier procédé ne présenterait que peu de difficultés. Paulesco conclut que l'ablation complète de la glande entraîne, à brève échéance, la mort par cachexie dans toutes les classes de vertébrés. Cushing, expérimentant sur des chiens, trouve que les adultes succombent au bout de deux à cinq jours et les jeunes après vingt à trente jours. Narbout prétend, au contraire, que l'ablation, mortelle chez le jeune, ne l'est pas chez l'adulte. Le Monaco et van Rynberk obtiennent, chez neuf animaux sur dix-neuf, une survie supérieure à vingt jours. Ils en concluent que l'extirpation totale de l'hypophyse n'est pas incompatible avec la vie. La plus longue survie constatée par Vassale et Sacchi ne dépasse pas trente-sept jours.

Ainsi, dans la plupart des cas, les sujets hypophysectomisés meurent à plus ou moins brève échéance. Il faut noter, cependant, que l'hypophysectomie est

une opération délicate et que de nombreux facteurs, shock, hémorragie, infection, lésions opératoires, peuvent entrer en ligne de compte dans les terminaisons fatales. Les lésions de voisinage, en particulier celles qui portent sur l'hypothalamus sont très importantes et peuvent à elles seules, dans certains cas, expliquer les résultats obtenus.

2^o *Action sur le développement.*

Les troubles du développement dont la pathogénie peut être rattachée à un dysfonctionnement hypophysaire se font sentir sur le squelette : acromégalie et nanisme, ou sur les organes génitaux : syndrome adipo-génital.

L'action de l'hypophyse sur le développement du squelette n'est pas discutable. Les animaux jeunes hypophysectomisés par Aschner restaient petits, gardaient leurs dents de lait et leur duvet laineux ; leurs épiphyses ne se soudaient pas. Pierre Marie a décrit, en 1886, un syndrome dont il a rattaché la pathogénie à une lésion hypophysaire. L'acromégalie est caractérisée par une hypertrophie des extrémités : pieds, mains, face ; la proéminence du sternum et la cyphose dorsale donnent au malade l'aspect bien connu du polichinelle. Quand la maladie survient avant la soudure des épiphyses, la taille du sujet atteint des proportions dé-

mesurées. D'après Furnival, sur trente-quatre cas d'acromégalie, on a constaté trente-et-une fois l'augmentation du volume de l'hypophyse par suite d'une néoformation tumorale. Cette hypertrophie peut être décelée pendant la vie par la radiographie : la selle turcique apparaît très élargie pour loger la tumeur hypophysaire. Les tumeurs sont, en général, au début, du type adénomateux et il y aurait, à ce moment, un hyperfonctionnement glandulaire auquel serait due l'acromégalie.

Babinsky, en 1900, Fröhlich en 1901, individualisèrent un syndrome dit adiposo-génital qui paraît lié à une hypofonctionnement hypophysaire. Le malade garde les caractères infantiles. Les mâles, presque toujours impuissants, présentent un bassin élargi, des membres arrondis et parfois des mammelles très développées. Les femelles sont atteintes d'aménorrhée. Dans les deux sexes, il se produit un développement considérable du tissu adipeux; l'obésité peut devenir monstrueuse, l'infiltration graisseuse ne se limite pas aux téguments, elle peut atteindre le péritoine et les viscères.

3^e. *Action sur la diurèse.*

La clinique et l'expérimentation démontrent que l'hypophyse joue un rôle dans le métabolisme de l'eau. Cushing a observé qu'immédiatement après l'hypo-

physectomie partielle, il se produit une glycosurie temporaire à la suite de laquelle il s'établit une augmentation définitive du seuil d'excrétion du glucose. Les sujets qui ont acquis cette tolérance supportent l'ablation du pancréas sans devenir diabétiques. Selon Cushing et Jacobson la piqûre de la pituitaire détermine une glycosurie aussi nette que celle du plancher du 4^e ventricule. La glycosurie accompagne souvent l'acromégalie. C'est l'acromégalie-diabète de van Noorden qui peut être due à la compression exercée par la tumeur hypophysaire sur les centres voisins, aussi bien qu'à la lésion hypophysaire elle-même. La polyurie concomitante persiste après la disparition de la glycosurie. Il se produit alors du diabète insipide. D'après Camus et Roussy, la polyurie observée à la suite de lésions spontanées opératoires, n'est pas due à une lésion de la glande, mais à des lésions de voisinage, à des lésions de la substance grise du tube cinereum. Ces expérimentateurs ont montré, en effet, que l'ablation de l'hypophyse n'empêche pas la polyurie de se produire quand on lèse la région opto-pédonculaire et que cette ablation ne s'accompagne pas de polyurie quand l'infundibulum a été respecté. Cushing a obtenu une polyurie prolongée par l'excision du lobe postérieur ou la section du pédoncule. Il attribue cette polyurie à l'excitation du bout restant de la partie pédonculaire.

II. — ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES

A) Effets généraux.

L'étude des effets pharmacodynamiques obtenus avec les préparations hypophysaires a donné lieu à un grand nombre de travaux dont la majorité se rapportent au lobe postérieur de l'hypophyse. Nous résumons dans les tableaux suivants les principaux faits observés.

I. — *Lobe antérieur.*

L'étude des préparations de lobe antérieur est beaucoup moins avancée que celle du lobe postérieur. Il s'agit le plus souvent, dans ces expériences, d'implantation de tissu frais, d'injection de suspensions de lobe antérieur et seulement, dans quelques cas, d'extraits ayant subi un commencement de purification. Les effets observés peuvent être classés de la façon suivante :

a) *Action sur la croissance générale
et le développement.*

Dates	Animaux d'expérience	Action	Expérimentateurs
1916	Planaires	Stimulation de la croissance.	Wulzen.
1920	Salamandre adulte ..	Gigantisme.	Uhlenhuth.
1921	Tétards hypophysectomisés	Rétablissement de la métamorphose.	Allen.
1923	Tétards normaux ...	Gigantisme.	Smith et Smith.

b) *Action sur l'appareil génital.*

1923	Animaux atteints de syndrome adipo-génital expérimental	Rétablissement de l'oestrus.	Smith, Walker et Greaser.
1924	Rats femelles normaux	Suspension de l'oestrus et hyperlutémisation ovarienne.	Evans.
1926	Femelle en gestation.	Prolongat. de la gestation et mort des fœtus.	Teel.
1926	Femelles adultes ou	Placentome.	Teel.
1928	impubères dont la muqueuse utérine est excitée mécaniquement		Brouha.
1927	Femelles de rongeurs impubères ménopausiques ou castrées	Apparition de l'oestus : Souris. Id. : Rat.	Zondek, Aschleim. Smith-Brouha et Simonnet.

c) *Action sur le métabolisme.*

1926	Rat hypophysectomisé	Rétablissement du métabolisme gazeux normal.	Foster et Smith.
		Rétablissement de l'action dynamique spécifique du glycocolle.	Foster et Smith.

II. — Le lobe postérieur.

Dates	Action sur	Nature de l'action	Expérimentateurs
1891	La régulation thermique		Vassale et Sacchi.
1895	La pression sanguine.	Hypertenseur.	Olivfer et Schafer.
1898	—	Nul	Howell.
1899	—	Hypotenseur.	Schafer et Vincent.
1901	La sécrétion urinaire	Diurétique.	Magnus et Schafer.
1906	Le tonus des fibres lisses de l'utérus...	Hypertonique; Ocy-tocique (1).	Dale.
1908	Le métabolisme des glucides	Hyperglycémiant.	Borchardt.
1909	La coagulation du sang	Accélérateur.	e Weill et Boye
1910	Sécrétion lactée	Galactagogue.	Ott et Scott.
1912	La pression sanguine de l'oiseau	Hypotenseur.	Paton et Watson.
1913	La sécrétion urinaire.	Antidiurétique.	Farini.
1918	Le degré d'expansion des mélanophores.	Constricteurs (Poissons).	Spæth.
1922	—	Dilatateurs (Batraciens).	Hogben et Winton.
1923	L'hydratation des tissus	Hydratant.	Biasotti.
1925	Le métabolisme des lipides		Coöpe et Chamberlain.

Les recherches que nous avons entreprises se rapportent à l'action des extraits du lobe postérieur sur la diurèse.

Nous allons rappeler les principaux faits expérimentaux publiés jusqu'ici. Nous rapporterons ensuite nos travaux personnels sur cette question.

(1) de οξύς rapide et de τογός naissance.

B) Action sur la diurèse.

Des recherches nombreuses et variées relatives à l'action des extraits du lobe postérieur de l'hypophyse sur la sécrétion urinaire, il résulte qu'on peut reconnaître à ces extraits.

1. Un effet antidiurétique :

a) Chez l'homme atteint de diabète insipide.

b) Chez l'homme et les animaux normaux en état de diurèse provoquée.

c) Chez les animaux devenus polyuriques par ablation ou lésion de l'hypophyse.

2. Un effet oligurique passager.

3. Un effet diurétique — précoce, en général transitoire, pouvant être précédé d'une oligurie manifeste due au spasme urétéral. (Mackersie). Il s'observe sur les animaux anesthésiés (Draper) : Stehle et Bourne l'observent également sur le chien non anesthésié.

4. Une action sur la composition de l'urine.

I. Effet antidiurétique.

Faits. — Farini, puis Van den Velden, ont constaté, dès 1913, que la polyurie du diabète insipide était très réduite sous l'action de l'extrait hypophysaire. Abel et Geiling ont obtenu le même résultat

avec leur tartrate purifié et de nombreux expérimentateurs ont retrouvé cette action dans des cas de polyurie provoquée.

L'effet antidiurétique est obtenu sur le sujet normal. Chez l'animal anesthésié, il manque, ou se trouve fortement diminué suivant la profondeur de l'anesthésie (Molitor et Pick 1926). Il peut faire défaut (Labbé, Violle, Azerad) ou être moindre qu'à l'état de veille (Kucharsky) chez l'homme pendant le sommeil.

L'effet antidiurétique dépend aussi de la nature de l'agent provocateur de la diurèse. Ainsi, les extraits hypophysaires inhibent la diurèse provoquée par l'injection d'une solution d'urée à 1 %. Ils diminuent et prolongent la diurèse consécutive à l'injection d'urée à 5 %. Ils n'influencent pas celle qui est déterminée par l'ingestion d'une solution de chlorure de sodium à 15 % (Craig, Mac Farlane, 1926).

Chez l'homme soumis simultanément à l'injection intra-musculaire de pituitrine et à l'ingestion de 13 grammes de chlorure de potassium, la diurèse n'est pas inhibée quand le sel est dissous dans 100 cm³ d'eau, elle l'est faiblement quand il est en solution dans 500 cm³. L'antidiurèse est manifeste quand le sel est contenu dans 1000 cm³. Dans les trois cas, l'élimination des chlorures reste inchangée.

La diurèse déterminée par l'ingestion d'eau est cons-

tamment inhibée, chez le chien non anesthésié, après l'injection d'une dose suffisante d'extrait postérieur hypophysaire (0, 05-0,5 cm³ de pituiglandol par kgr. c'est-à-dire 0 mmgr. 1 à 1 mmgr. de substance sèche par kgr. corporel). Cette antidiurèse dure de deux à cinq heures. Elle n'est pas interrompue par une nouvelle ingestion d'eau. L'antidiurèse déterminée par l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse et établie lorsque le volume d'eau ingérée est supérieur, en moyenne, à 300 cm³, chez des chiens de 10 à 15 kgr., s'accompagne d'un état morbide caractérisé par de la salivation, des vomissements et pouvant aboutir à l'œdème pulmonaire et même au coma. (Rowntree, Weir et Larson). Les diurétiques tissulaires, en injection sous-cutanée ou intra-veineuse, font rapidement cesser ces symptômes (NaCl-glucose, 10 à 15 grammes d'urée pour un chien de 8 kgr.) (Molitor et Pick). — Bijlsma, par contre, sans préciser le poids des chiens, fait ingérer de 800 à 1000 cm³ d'eau sans observer d'accidents.

L'histamine, substance chimiquement définie, que l'on rencontre assez fréquemment dans les extraits de lobe postérieur, n'exerce qu'une antidiurèse fugace (Molitor et Pick, 1924). A activité ocytocique égale, il faut de 20 à 100 fois plus d'histamine que d'extrait de lobe postérieur pour obtenir la même action antidiurétique (Bijlsma 1925). La choline et l'acétyl-

choline se comportent comme l'histamine (Molitor et Pick, 1924).

Les extraits de lobe antérieur sont aussi antidiurétiques, mais 10 fois moins environ que ceux du lobe postérieur : leur activité serait due à une contamination par des débris de lobe postérieur, laissés lors de la séparation des deux lobes (Molitor et Pick, 1924).

La propriété antidiurétique serait ainsi spécifique du lobe postérieur de l'hypophyse.

β *Méthodes de titrage basées sur l'action antidiurétique.* — Kestranek, Molitor et Pick ont entrepris d'établir une méthode de titrage de la pituitobine basée sur l'action antidiurétique.

Ils opèrent sur des chiennes à fistule vésicale permanente, l'animal est soumis à la diète pendant 16 à 18 heures, puis on lui fait ingérer 200 cm³ d'eau par une sonde œsophagienne. Pendant les deux heures qui suivent, la quantité d'urine recueillie représente 70 à 80 % de l'eau ingérée. Lors d'épreuves très rapprochées la diurèse se montre relativement constante. Nous n'avons pas dans nos expériences retrouvé cette régularité, bien au contraire. Les expérimentateurs ont cherché à obtenir une antidiurèse optima, correspondant à une réduction de 70 à 75 % de la diurèse aqueuse normale. Ils ont déterminé la dose minima capable de provoquer cette antidiu-

rèse. Ils reconnaissent cependant que l'effet d'un même extrait, à la même dose varie dans les proportions de 1 à 6 d'un individu à l'autre. Les variations individuelles rendent la question du dosage très délicate.

γ *Mécanisme de l'effet antidiurétique.* — Le mécanisme de cette antidiurèse est encore discuté. Quatre hypothèses principales ont été faites à ce sujet.

1. *Retard dans l'absorption d'eau.* — Rees constate que l'absorption intestinale de l'eau ingérée par des chats et des lapins est retardée lors de l'ingestion concomitante d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse. Koref et Mauthner confirment ces constatations chez le chat.

2. *Localisation rénale.* — L'étude physiologique de la sécrétion urinaire conduit à distinguer deux fonctions rénales : une fonction glomérulaire et une fonction tubulaire. Les recherches de Starling et Verney tendent à faire admettre qu'au niveau des tubes urinifères, il y a réabsorption de substances éliminées dans le filtrat glomérulaire (chlorures, bicarbonates, glucose, eau) et sécrétion propre de certains constituants urinaires (sulfates, urée). Geiling admet dans le cas d'antidiurèse :

1° que la substance active de l'extrait excite les cellules tubulaires dont le rôle est d'absorber l'eau;

2° que par l'anesthésie et avec l'emploi de petites doses d'extrait, leur activité est inhibée, d'où diurèse;

3° que les fortes doses d'extrait forcent l'inhibition anesthésique et déterminent ainsi l'oligurie ou l'antidiurèse. L'action normale des extraits serait donc antidiurétique. Mais cette théorie n'explique pas l'hypersécrétion des chlorures.

3. *Localisation tissulaire.* — Molitor et Pick (1924) constatent que les diurétiques tissulaires : urée, glucose, solutions hypertoniques, empêchent l'antidiurèse provoquée par l'injection d'extrait posthypophysaire. L'action de l'extrait serait donc inhibitrice des tissus. Nous avons vu que Stehle explique l'action diurétique par une décharge des ions propres aux tissus, K, Ca, Mg, P, et une rétention du Na, cette décharge nécessitant un supplément d'eau en vue de la dissolution de ces éléments. Pour lui, l'action antidiurétique serait due à une mutation d'électrolytes. Il n'explique pas la raison de cette mutation.

4° *Localisation centrale.* — Les anesthésiques dont la fixation se fait électivement sur le cerveau intermédiaire, la chloréthane par exemple, réduisent beaucoup la diurèse provoquée. Il en est de même des anesthésiques (éther, chloroforme) dont les lieux d'élection sont simultanément le cortex cérébral et

le cerveau intermédiaire. Les narcotiques (paraldéhyde) dont l'action est limitée au cortex augmentent, au contraire, la diurèse; l'ablation des hémisphères produit un effet identique.

Dans les expériences de diurèse provoquée, l'action de l'extrait varie suivant l'anesthésique employé. La paralaldéhyde et l'ablation des hémisphères réduisent l'antidiurèse, la chlorétone l'augmente. Le chloral possède une influence variable suivant la dose. A faible dose, action corticale, l'antidiurèse est pratiquement supprimée; à doses plus fortes, l'action s'étend au cerveau intermédiaire, l'antidiurèse n'est que très peu réduite. Enfin des quantités d'extrait qui sont inactives par la voie sous-cutanée produisent une diurèse marquée quand elles sont injectées dans la cavité sous-arachnoïdienne de la région lombaire.

Des résultats de toutes ces expériences, Molitor et Pick concluent à l'existence, dans le cerveau intermédiaire, d'un centre régulateur de la distribution d'eau, dont l'excitation serait suivie de diurèse et d'inhibition d'antidiurèse. L'ablation du cortex ou son inhibition par les anesthésiques produirait une excitation de ce centre et la substance antidiurétique sécrétée par la glande ou contenue dans l'extrait en déterminerait l'inhibition.

2. — *Effet oligurique.*

α Faits. — Cet effet précoce et transitoire s'observe :

a) chez les animaux anesthésiés recevant de fortes doses d'extrait.

b) Chez les animaux non anesthésiés et non en diurèse. Dans ce cas l'oligurie est suivie de polyurie (Stehle et Bourne).

c) Chez l'homme normal — Il est à remarquer que, sur le même individu, l'injection sous-cutanée d'extrait peut déterminer une oligurie précoce, alors que l'injection intra-veineuse produit une polyurie immédiate (Oehme, Fromherz).

β. Mécanisme. — Mackeisie explique cette oligurie par un spasme de l'uretère. En effet, elle ne se produit plus lorsque la canule destinée à recueillir l'urine est placée au niveau du hilum du rein.

3. — *Effet diurétique.*

α Faits. — 1. *Animaux anesthésiés.* — Magnus et Schafer (1901), les premiers, ont signalé que les extraits hypophysaires exerçaient une action diurétique chez le chien anesthésié, les injections successives d'un même extrait possédant la même propriété malgré l'inversion de l'action sur la pression artérielle. La quantité d'urine émise en cinq minutes

passé de 2 cm³ à 15 cm³. Cet effet diurétique, confirmé par de très nombreux expérimentateurs, dure de dix à vingt minutes. Il est précédé de la phase d'oligurie dont nous venons de parler.

Smith et Mac Closky (1925), Mackersie (1925), puis Kamm, Aldrich et leurs collaborateurs ont employé cette action diurétique pour le titrage des extraits hypophysaires. Ils ont utilisé le lapin anesthésié par l'injection de 1 gr. 5 à 3 gr. d'uréthane par kgr. Mackersie fixe à deux centièmes de milligramme de poudre standard la dose liminaire nécessaire pour obtenir une action diurétique. Kamm et Aldrich évaluent la dose sensible à 0,2 unité tensive. Mais Smith et Mac Closky, bien qu'ils aient obtenu une diurèse d'une demi-heure, avouent que leur procédé ne peut servir à une détermination quantitative.

2. *Animaux non anesthésiés.* — Stehle et Bourne (1925) ont constaté que la pituitrine (Parke, Davis) en injection intra-veineuse détermine chez le chien non anesthésié et à jeun une diurèse notable presque toujours précédée d'une anurie de durée variable. Draper (1927) confirme les résultats de Stehle et Bourne mais il ne constate pas d'anurie ou d'oligurie préalables. Il établit sur cette action diurétique une technique de titrage biologique.

β *Mécanisme de l'effet diurétique.* — L'effet diurétique serait dû partiellement à l'augmentation de l'afflux sanguin dans le rein (vaso-dilatation rénale) et partiellement aussi à une action excitante exercée sur les cellules rénales sécrétantes (Schafer et Herring). En effet, l'action diurétique persiste, lors des injections secondes, au cours desquelles il n'y a pas d'hypertension générale, ni d'augmentation du volume rénal. L'action excito-sécrétoire n'est pas contrariée par l'atropine, elle s'exercerait donc sur la cellule même, aussi, à ce point de vue, ressemblerait-elle à celle de la sécrétine sur l'exo-pancréas.

Stehle, au contraire, considère l'augmentation d'activité du rein, comme un phénomène secondaire dû au passage des matières salines des tissus dans le sang. Le supplément de diurèse ne représente que le dissolvant nécessaire à l'élimination des matières minérales; et, à l'appui de cette théorie, il cite les observations suivantes :

1° L'action diurétique de l'extrait de lobe postérieur ne peut être mise en évidence quand la sécrétion normale est élevée. Dans ce cas, les matières minérales n'ont pas besoin d'un supplément d'eau pour être diluées.

2° Si l'extrait agissait sur le rein en augmentant la filtration, il ne devrait pas modifier la valeur du rapport $\frac{K}{N_2}$ dans l'urine ou dans le sang. Or, après

l'injection, le sang renferme 17 fois plus de sodium que de potassium, l'urine, au contraire, contient plus de potassium que de sodium, le potassium ne peut venir que des tissus.

4. *Action sur la composition de l'urine.*

L'extrait de lobe postérieur d'hypophyse qui augmente ou diminue la quantité d'urine émise en modifie aussi la composition.

Les expérimentateurs ont surtout étudié la variation des chlorures, de l'urée et des phosphates.

Solari avait observé une augmentation du pourcentage et de la quantité absolue des chlorures chez les lapins soumis à la piqûre bulbaire et à l'injection intra-veineuse de pituitrine. Mac Farlane a enregistré également de la polychlorurie après injection de ces extraits. D'après Stehle la quantité absolue et le pourcentage du chlore, la quantité absolue du sodium éliminé augmentent, sous l'influence de la pituitrine, mais le débit du potassium s'élève encore davantage, jusqu'à égaler 46 fois son débit initial.

Stehle et Bourne ont publié une série d'essais se rapportant à l'action des extraits de lobe postérieur d'hypophyse sur la composition de l'urine. Nous reproduisons le tableau N° 1 parmi les huit qu'ils ont publiés.

Heure	Volume par minute cm ³	Chlorure par minute mmgrs	Ca orure p. cent.	Urée par minute mmgrs	Urée p. 100	Phosphate par minute
1 h. 39 - 1.54...	0.21	0.27	0.13	7.80	3.71	0.074
2.09...	0.19	0.23	0.12	8.10	4.28	0.016
2 h. 12 Injection intraveineuse de 1 cm ³ de Pituitobine.						
2 h. 12 - 2.24	"	"	"	"	"	"
2.42...	0.14	0.37	0.26	5.30	3.78	0.139
2.52...	0.68	4.03	0.63	17.20	2.53	0.264
3.02...	0.47	3.94	0.84	8 "	1.70	0.057
3.22...	0.18	1.35	0.75	7.30	4.05	0.014
3.37...	0.18	0.39	0.22	11.10	6.18	0.022

De cette expérience et des sept suivantes, il résulte qu'après l'injection intra-veineuse de pituitobine, la concentration et la quantité absolue des chlorures et des phosphates augmente très nettement. L'urée dont le pourcentage diminue s'accroît légèrement en quantité absolue. Draper a confirmé ces résultats en ce qui concerne les chlorures.

EXPERIENCES PERSONNELLES

A) Préparation et utilisation de l'animal.

Nous avons pratiqué nos expériences sur des chiennes dont l'urine était recueillie par une fistule vésicale permanente.

a) *Technique opératoire.* — Pour la préparation de l'animal, nous avons suivi, dans ses grandes lignes, la technique de Molitor et Pick (1923).

L'animal est soumis à une diète de 15 à 18 heures. Deux heures avant l'opération, il reçoit une injection sous-cutanée de chlorhydrate de morphine, à raison de 0 gr. 01 par kgr. Il est assujetti en position dorsale, le train postérieur légèrement surélevé pour dégager la région inférieure de la cavité abdominale. La région abdominale est savonnée, rasée, lavée à l'alcool, imprégnée de teinture d'iode et recouverte de champs opératoires. On achève l'anesthésie par quelques inhalations de chloroforme et l'on introduit une sonde dans la vessie.

1. — *Incision de la paroi abdominale.*

Sur la ligne médiane, à partir du bord antérieur du pubis et sur une longueur de trois centimètres, on incise successivement la peau et la tunique abdominale sur la ligne blanche. On dissocie le muscle grand droit et après la ponction du péritoine, on pénètre dans la cavité abdominale.

2. — *Recherche et fixation de la vessie.*

La vessie est repérée grâce à la sonde introduite avant l'opération. Elle est saisie avec une pince et assujettie par quatre points de suture disposés en losange qui intéressent d'une part la séreuse et la musculuse vésicales, d'autre part la peau et la tunique abdominale. On évite ainsi l'infection du péritoine.

3. — *Ouverture de la vessie.*

Sur une longueur d'un centimètre, on incise la séreuse et la musculuse. La muqueuse est ensuite ponctionnée puis incisée sur la sonde cannelée.

4. — *Suture.*

On pratique enfin la suture en surget de la muqueuse vésicale à la peau; la muqueuse déborde ainsi la fistule et s'étale sur la paroi abdominale.

5. — *Suites opératoires.*

Une parfaite adhérence entre la muqueuse vésicale et la peau s'établit au bout de deux ou trois jours. Un seul pansement suffit, car il ne se produit pas d'hémorragie pendant l'opération. L'animal ne se trouve nullement incommodé. Il ne manifeste aucune réaction fébrile et conserve son appétit. Il peut être utilisé huit jours après l'opération. La plus grande partie de l'urine continue à s'écouler par les voies ordinaires, car les muscles abdominaux compriment la nouvelle ouverture. Il s'établit cependant un léger suintement et l'on doit nettoyer chaque jour la région abdominale et la face interne des cuisses à l'eau physiologique tiède. Des bourgeons charnus peuvent se développer et obstruer la fistule. On les réduit facilement par cautérisation au nitrate d'argent, ou mieux encore on les prévient par des applications d'une solution du même caustique à 1 p. 100.

Nous avons opéré de la sorte trois chiennes. Après plusieurs essais, la première a dû être abattue par suite de staphylo-démodécie généralisée. Les deux autres ont servi chacune pendant plus d'un an à nos expériences.

6. — *Utilisation de l'animal.*

Pour faire une détermination de diurèse, la chienne est maintenue dans un travail. On introduit une ca-

nule de verre dans la fistule par un mouvement de térébration. Cette canule, longue de quatre à cinq centimètres comprend trois parties :

1° L'embout, long de 1 centimètre, pénètre dans la vessie; 2° le collier limite cette pénétration; 3° la tige se trouve reliée à une éprouvette par un tube de caoutchouc.

B) Variations de la diurèse normale

Avant d'étudier l'action de la pituilobine, il est nécessaire de connaître la valeur des écarts de la diurèse normale aux points de vue du volume et de la composition.

Nous apportons à ce sujet deux expériences dont les résultats sont consignés dans les tableaux suivants.

Expérience X (12-8-26)

Chienne N° 1 — 8 kgr. non préparée.

Durée de la période Minutes	Volume d'urine cm ³	Chlorures pour cent	Chlorures Totaux mmgrs
15..	2.2	0.58	13.1
15..	3.7	1.40	51.9
15..	4.1	1.05	43.2
15..	2.6	1.35	35.0
15..	2.9	0.95	27.0
15..	3.0	0.80	24.3
15..	3.2	1.00	38.0
15..	3.2	1.15	37.4

Expérience X (10-5-27)

Chienne N^o 2 - 11 kgrs

Durée de la période	N ^o de la prise	Volume d'urine recueilli cmc.	Extrait sec		Chlorures		Urée		Phosphates	
			p. 100 gr.	Total cgrs	p. 100 grs	Totaux mmgrs	p. 100 grs	Totaux cgrs	p. 100 grs	Totaux mmgrs
15	1	2.2	7.8	17.	0.8	19.			0.86	19.
15	2	1.2	8.7	10.	1.0	12.			0.78	9.
15	3	2.2	9.2	20.	0.9	21.	3.9	8.		
15	4	1.9	7.3	14.	0.6	12.	3.6	7.	0.92	17.
15	5	2.7	7.8	21.	0.6	16.	3.9	10.	0.85	23.
15	6	3.2	5.9	18.	0.5	16.	4.0	13.	0.73	23.
15	7	3.7	5.6	20.	0.5	18.	3.1	11.	0.92	35.
15	8	3.4	5.6	18.	0.5	16.	3.1	11.	0.92	31.
15	9	2.7	6.2	17.	0.5	14.			0.85	23.
15	10	2.5	6.7	17.	0.4	12.	3.5	7.	0.65	16.
15	11	1.6	7.0	11.	0.4	6.	4.4	7.	0.75	12.

a) *Variations du volume.* — Nous voyons que pendant un essai de deux heures, les volumes d'urine recueillis sont assez variables. Néanmoins, il convient peut-être de ne pas tenir compte de la première prise qui suit la mise en place de la canule. Dans ces conditions les mesures des quantités observées sont assez régulières. Interrogée successivement sur chaque période d'une heure, la diurèse se révèle beaucoup plus constante : 12 cm³ 6 pendant la première heure et 12 cm³ 3 pendant la seconde. Nous pensons qu'au point de vue volume méritent d'être retenues : soit des variations relativement fortes (au moins du simple au double) pour des périodes inférieures à trente minutes — soit des variations moins considérables pour des périodes égales ou supérieures à une heure.

b) *Variations de composition.* — 1° *Extrait sec :*
Dans l'expérience Y, nous négligeons la première prise. Les quantités extrêmes observées sont 10 centigrammes (prise 1) et 21 centigrammes (prise 5), soit une variation du simple au double.

Si nous comparons les deux premières heures, le quotient de variation diminue considérablement. Nous notons en effet, 65 centigrammes et 74 centigrammes.

2° *Chlorures :* Les chlorures ont été dosés suivant la technique de Laudat.

Dans l'expérience X, la quantité totale maxima des chlorures revient à la prise 2 avec 52 mmgr., la quantité minima à la prise 6 avec 24 mmgr., soit une quantité deux fois moindre. Quand on calcule les quantités sécrétées par heure, l'écart s'atténue. Elles s'élèvent à 143 mmgr. pour la première heure et à 120 mmgr. pour la seconde — Dans l'expérience Y, la prise 11 fournit 6 mmgr., la prise 3, 21 mmgr., soit 3 fois et demi plus. Mais la première heure totalise 61 mmgr. et la seconde 64 mmgr.

3° *Urée :* L'urée a été dosée suivant la technique de Fosse — Dans l'expérience Y, la prise 4 fournit 7 ctgr. d'urée, la prise 6, 13 ctgr., c'est-à-dire environ deux fois plus.

4° *Phosphates :* les phosphates ont été dosés suivant la technique de Bell et Loisy — L'expérience Y donne comme variations extrêmes des phosphates

9 mmgr. (prise 2) et 35 mmgr. (prise 7). Par contre, les quantités recueillies pendant les deux dernières heures s'élèvent à 98 mmgr. et à 82 mmgr.

Faisant état de ces variations normales, nous tiendrons plus particulièrement compte dans toutes nos expériences des variations moyennes représentées par le quotient : résultats antérieurs | résultats postérieurs à l'injection.

C) Action antidiurétique.

L'action antidiurétique de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse ne peut être mise en évidence qu'à la faveur d'une diurèse abondante, soit morbide, soit expérimentale. Faute d'animaux atteints de polyurie essentielle, nous avons dû nous contenter du second mode.

L'administration d'eau se pratique de la manière suivante. L'animal se trouve maintenu dans le travail comme précédemment. On lui fait avaler une sonde en caoutchouc, en profitant d'un mouvement de déglutition. Puis on verse une certaine quantité d'eau au moyen d'un entonnoir. Nous avons fait absorber jusqu'à 400 cm³ à une chienne de 11 kgr., sans observer, avec la piqûre simultanée de pituilobine, les accidents signalés par Rowntree et par Molitor et Pick.

Nous avons opéré :

1^o Sur la chienne non préparée, c'est-à-dire ayant pu manger et boire jusqu'au moment de l'expérience.

2^o Sur la chienne à jeun depuis 24 heures.

1. — *Chienne non préparée.*

α Action diurétique de l'ingestion d'eau. — Chez l'animal qui a pu manger et boire jusqu'au moment de l'expérience, la polyurie produite par l'ingestion d'eau débute au bout de 30 à 45 minutes et dure en moyenne deux heures. La quantité d'urine éliminée pendant cette période n'est pas proportionnelle au volume d'eau ingéré.

N ^o de l'expérience	Volume d'eau ingéré cmc ³	Volume d'urine recueillie cmc ³
A ₁	300	182
B ₁	250	221
C ₁	150	150

B Action antidiurétique de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse. — L'injection sous-cutanée de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse (Pituilobine Eyla — 1 cm³ contient 20 unités ocytociques internationales), neutralise l'effet diurétique de l'ingestion d'eau quand on emploie des doses variant de 0 cm³ 1 à 2 cm³, c'est-à-dire de 0 cm³ 01 à 0 cm³ 25 par kilogramme de poids vif. En deux cas (C₂, C₅) la réduction de la polyurie n'a pas été complète, puisqu'on a observé une légère diurèse.

Il semble que la dose sensible d'extrait à injecter soit de 0 cm³ 01 par kgr. d'animal, puisqu'elle permet d'obtenir la réduction la plus importante (C₆). Les tableaux suivants donnent le détail de ces expériences.

N° de la période de 15 minutes	Chienne N° 1 8 kgrs.				Chienne N° 2 - 11 Kgrs.					
	A ¹	A ²	B ¹	B ²	C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶
	cm ³	cm ³	cm ³	cm ³	cm ³	cm ³	cm ³	cm ³	cm ³	cm ³
1	1.5	»	0.6	»	»	»	»	»	»	»
2	3.0	2.6	4.0	1.8	»	»	8.0	»	»	»
3	1.3	2.5	4.0	1.8	4.0	4.8	7.5	5.6	6.0	3.6
Ingest. eau cm ³	300	300	250	250	150	150	150	150	150	150
Inject. sous cutanée de Pituilobine par kgr. cm ³	»	0.25	»	0.09	»	0.09	0.09	0.04	0.02	0.01
1	1.3	2.4	3.2	1.2	4.0	5.0	5.8	4.6	5.0	2.8
2	2.4	4.2	6.0	1.6	6.4	7.2	5.6	4.4	6.2	3.1
3	6.2	3.7	26.0	3.5	22.0	10.0	6.0	5.6	11.0	2.7
4	28.5	2.5	50.0	4.4	54.0	8.5	5.2	4.9	10.8	2.3
5	56.0	2.1	60.0	4.7	40.0	8.5	6.2	5.5	6.2	1.7
6	41.0	2.0	35.0	4.8	13.5	6.3	5.7	0.1	6.7	1.6
7	31.0	1.7	26.0	3.6	6.0	6.2	8.6	5.7	7.1	1.6
8	15.7	1.6	15.0	3.4	5.4	6.1	7.9	4.5	6.4	1.7

Date	Animal	N° de l'expérience	Quantité d'eau ingérée cm ³	Dose de pitui- lobine injectée par la voie sous cutanée par kgr. d'animal	Volume d'urine recueillie en 2 heures cm ³
27 -8-26	Chienne N° 1 8 kgrs.	A ₁	300	»	182
31 -8-26	non préparée.	A ₂	300	0.25	20
31-11-26	Chienne N° 2	B ₁	250	»	221
7-12-26	11 kgrs. non préparée.	B ₂	250	0.09	27
13 -1-27	Id.	C ₁	150	»	151
25 -1-27	Id.	C ₂	150	0.09	58
1 -2-27	Id.	C ₃	150	0.09	51
15 -2-27	Id.	C ₄	150	0.04	40
22 -2-27	Id.	C ₅	150	0.02	62
8- 3 27	Id.	C ₆	150	0.01	17

2. — Chienne à jeun depuis 24 heures.

α Diurèse provoquée.

1. *Variation de volume.* — *Fails.* — Kestranek, Molitor et Pick estiment que pour obtenir une diurèse relativement constante, il est nécessaire que les épreuves soient très rapprochées. Ainsi une chienne de 15 kgr. à jeun depuis 24 heures et soumise à l'ingestion de 100 cm³ d'eau présente les diurèses suivantes :

2 décembre	93 cm ³
4 —	85 cm ³
7 janvier	41 cm ³
10 —	94 cm ³
5 février	42 cm ³
6 —	90 cm ³
10 —	94 cm ³

Les deux premières épreuves indiquées faisaient partie d'une série prenant fin le 4 décembre. Nous voyons, d'après ce tableau, que lors d'épreuves répétées à quelques jours d'intervalle, la diurèse se montre relativement constante. Au contraire, après un repos de trois semaines, le début de la série est marqué par une variation considérable de la diurèse. Nous nous sommes inspiré de ces expériences pour obtenir une diurèse stable. Mais, tout d'abord, sur une chienne de 11 kgr., à la diète complète depuis 24 heures, il faut une quantité d'eau au moins égale

à 150 cm³ pour obtenir une diurèse abondante. Celle-ci débute, après un laps de temps variable, soit au bout de 15 à 30 minutes (E₁), soit au bout d'une heure (F₁) ou de une heure 30 (E₂). Nous avons tenté d'obtenir la régularité quantitative observée par Kestranek, Molitor et Pick, la série des expériences suivantes montre qu'elle ne s'est pas produite.

Date	Animal	Température du laboratoire	N° de l'expérience	Quantité d'eau ingérée cm ³	Volume d'urine recueillie en 2 h. cm ³
15-3-27	Chienne n° 2 11 kgr.	23°	D ¹	150	52
27-4-27	Id.	23°	E ₁	300	159
3-5-27	Id.	25°	E ₂	300	47
6-5-27	Id.	25°	E ₃	300	34
10-5-27	Id.	22°	E ₄	300	21
24-5-27	Id.	23°	F ₃	400	188
31-5-27	Id.	24°	F ₂	400	166

Interprétation.

Comment expliquer ces irrégularités? Les quatre expériences successives E₁, E₂, E₃, E₄ semblent traduire une accoutumance de l'animal à l'ingestion d'eau, la quantité d'eau ingérée était de 300 cm³; les essais ont eu lieu les 27 avril, 3, 6 et 10 mai, c'est-à-dire à intervalles réguliers et rapprochés. Les quantités d'urine éliminées en deux heures se sont élevées successivement à 159 cm³ (E₁), 47 cm³ (E₂), 34 cm³ (E₃) et 21 cm³ (E₄). Il se produit une décroissance

régulière de la diurèse qui aboutit dans le quatrième essai à un débit égal à celui de la diurèse initiale. On peut l'expliquer par un phénomène d'accoutumance.

Nous avons essayé de régulariser la diurèse en diminuant l'évaporation pulmonaire. A partir de l'essai G₁, nous avons appliqué à la chienne une muselière serrée, l'obligeant à garder la langue dans la bouche. Les premiers résultats ont pu nous laisser croire que nous avons trouvé la cause des irrégularités. En effet, le 21 juin (quatre jours après une expérience de diurèse), l'ingestion de 400 cm³ d'eau sur la chienne non muselée provoque l'élimination de 36 cm³ d'urine en deux heures; mais pendant l'heure qui suit l'application de la muselière, nous recueillons 72 cm³ d'urine.

Au cours des expériences suivantes, la muselière est appliquée dès le début. Le 24, pour la même quantité d'eau ingérée que précédemment l'élimination s'élève à 130 cm³ (G₂). Les essais sont poursuivis après un repos de quatre jours avec 200 cm³ d'eau. La quantité d'urine augmente : elle passe à 146 cm³ (G₃); mais la même expérience reproduite, à un intervalle d'égale durée ne permet de recueillir que 30 cm³ d'urine (G₄). Tantôt la chienne se montre très sensible à l'ingestion d'eau et 200 cm³ produisent une diurèse plus abondante que 400 cm³, tantôt elle ne répond pas du tout et l'ingestion de 200 cm³ d'eau

n'est pas traduite sur la courbe de la diurèse par la plus petite oscillation (G_7). Les premiers résultats nous avaient fait espérer que nous pourrions régulariser l'élimination. Celle-ci semblait influencée par l'absence et la présence de la muselière. Doit-on invoquer ici encore un phénomène d'accoutumance? Après quelques essais convainquants (G_2 , G_3), la diurèse reprenait son inconstance antérieure (G_4 , G_5 , G_6 , G_7).

Date	Animal Chienne N° 2 11 kgs	Température du laboratoire	N° de l'expérience	Quantité d'eau ingérée cm ³	Volume d'urine recueillie cm ³	Observations particulières
21-6-27	<i>Id.</i>	23°	G_1	400	36	non muselée, puis
24-6-27	<i>Id.</i>	22°	G_2	400	130	muselée,
28-6-27	<i>Id.</i>	23°	G_3	200	147	muselée
1-7-27	<i>Id.</i>	24°	G_4	200	30	<i>Id.</i>
8-7-27	<i>Id.</i>	26°	G_5	400	112	<i>Id.</i>
12-7-27	<i>Id.</i>	23°	G_6	200	136	<i>Id.</i>
15-7-27	<i>Id.</i>	24°	G_7	200	22	<i>Id.</i>

Nous avons pratiqué de la sorte sur les chiennes N° 2 et N° 3 une dizaine d'essais supplémentaires que nous ne reproduisons pas et qui tous ont donné les mêmes résultats extrêmement variables et apparemment incohérents.

Si l'on ajoute que l'animal a toujours été utilisé à la température du laboratoire, que, pendant toute cette période, la diurèse initiale s'est montrée relativement constante, il ne reste plus, pour expliquer

ces irrégularités, qu'à invoquer l'état particulier de la chienne à un moment donné, son aptitude variable à retenir ou à éliminer l'eau, peut être à cause de la diète totale imposée.

2. Variations de composition.

Mesure. — La diurèse provoquée par l'ingestion d'eau s'accompagne de modifications dans la composition de l'urine. Tous les constituants ne varient pas de la même façon. Nous avons réuni dans un tableau les quotients d'accroissement de l'eau, de l'extrait sec, des chlorures, de l'urée et des phosphates. Tandis que la quantité d'extrait sec et d'urée éliminée par minute reste à peu près stationnaire, les chlorures et les phosphates semblent entraînés par l'eau et leur débit augmente.

Date	Animal	Température du laboratoire	N ^o de l'expérience	Quantité d'eau ingérée cm ³	Quotients d'accroissement				
					Eau	E. S.	Chlorures	Urée	Phosphates
27-4-27	Chienne n ^o 2	23°	E1	300	8	1.0	4.5	1	2
	11 kgr.								
24-5-27	<i>Id.</i>	22°	F1	400	16	1.3	4.5	2	9
31-5-27	<i>Id.</i>	22°	F2	400	9	1.5	2.5	•	4

Au cours des autres expériences, dans lesquelles l'ingestion d'eau n'a produit qu'une diurèse faible ou nulle, les variations des matières minérales s'atténuent ou disparaissent.

Modalités. — Si l'on examine dans le temps la marche de l'élimination de ces différentes substances, on constate qu'il n'y a pas synchronisme entre l'élimination d'eau d'une part, celle de l'extrait sec et de ses constituants d'autre part. L'élimination de l'urée et des matières minérales suit une marche parallèle à celle de l'extrait sec, au contraire l'eau s'élimine avec un retard d'une demi-heure environ sur les autres substances. L'eau semble chasser devant elle les constituants solides de l'urine.

B) Action antidiurétique de la pituilobine

Est-ce à dire qu'on ne puisse dans ces conditions mettre en évidence l'action antidiurétique des extraits de lobe postérieur d'hypophyse? Les essais qui suivent montrent que cette action s'exerce dans certains cas.

Date	Animal	Température du laboratoire	N° de l'expérience	Quantité d'eau ingérée cm ³	Quantité de pituilobine in- jectée sous- cutanée par Kgr. vif	Volume d'urine recueilli cm ³
15-3-27	Chienne n° 2	23°	D ₁	150	"	53
	11 kgr.					
22-3-27	à jeun depuis 24 heures	24°	D ₂	150	0.01	22
24-5-27	Id.	22°	F ₁	400	"	188
31-5-27	Id.	22°	F ₂	400	"	166
7-6-27	Id.	25°	F ₃	400	0.01	88
14-6-27	Id.	24°	F ₄	400	0.01	17
17-6-27	Id.	22°	F ₅	400	0.01	21

L'ingestion de 150 cm³ provoque en deux heures, l'élimination de 53 cm³ d'urine (D₁). Huit jours plus tard, l'ingestion de la même quantité d'eau, accompagnée de l'injection sous-cutanée de 0 cm³ 1, c'est-à-dire de 0 cm³ 01 par kgr. de pituilobine, ne permet de recueillir que 22 cm³ d'urine (D₂). A la suite de deux injections successives, à huit jours d'intervalle de 400 cm³ d'eau, la diurèse s'élève pendant deux heures, la première fois à 188 cm³, la seconde à 166 cm³. La même quantité est donnée à trois reprises, 7, 14, 17 jours après, accompagnée de l'injection sous-cutanée de 0 cm³ 01 de pituilobine par kgr., la diurèse se trouve ramenée respectivement à 88 cm³, 17 cm³, 21 cm³ pour la même période (F₁ à F₅).

On peut remarquer que chez un même animal, à dose d'extrait égale, la quantité d'eau retenue n'est pas constante. Cette inégalité ne provient peut-être que de la variation observée dans l'élimination d'eau.

3. — Conclusion.

Il est difficile d'établir sur ces données une méthode de titrage. Pour mesurer l'action antidiurétique, il faut être sûr d'abord de la diurèse. Un extrait paraîtra posséder une action antidiurétique très forte, en réalité, il ne fera que profiter d'une élimination réduite. Voilà la pierre d'achoppement dans le problème du

titrage. Dans l'état actuel, il vaut mieux, à notre avis, utiliser dans ce but la propriété diurétique de la pituïlobine bien qu'elle soit sujette, dans son application, aux variations de la diurèse initiale, ou, à défaut, la propriété antidiurétique chez l'animal non préparé.

Des expériences relatées dans les pages, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° Elles confirment l'action antidiurétique des extraits de lobe postérieur d'hypophyse sur la chienne en état de diurèse provoquée par l'ingestion d'eau.

2° Elles démontrent la difficulté, presque l'impossibilité actuelle de baser une méthode de titrage sur la réduction de cette polyurie expérimentale.

D) Action diurétique

Les neuf expériences suivantes ont été pratiquées sur l'animal à jeun depuis 24 h. La première fois, l'injection de pituïlobine a été faite par la voie sous-cutanée, les huit autres fois par la voie intraveineuse.

Nous allons examiner l'influence de la pituïlobine sur le débit de l'urine puis sur sa composition.

Expérience N° 1 (1-9-26)

Chienne N° 1 — 8 kgr. à jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes	Volume d'urine recueillie cm ³
15...	2.0
15...	1.9

Injection sous-cutanée de 2 cm³ de pituitobine, soit 0 cm³ 25 ou 5 unités par kgr.

15...	2.1
15...	2.3
15...	4.0
15...	3.2
15...	3.4
15...	4.2
15...	4.2
15...	3.0

Expérience N° 2 (3-11-27)

Chienne N° 3 — 16 kgr. à jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes	Volume d'urine recueillie cm ³	Prise d'essai
15...	5.0	
15...	3.0	
15...	2.0	
30...	3.3	
30...	2.6	
30...	3.7	A
30...	3.0	B
20...	1.0	B

Injection intra-veineuse de 1 cm³ de pituitobine, soit 0 cm³ 06 ou 1.2 unité par kgr.

10...	1.8	C
10...	4.5	D
10...	7.4	E
10...	7.4	F
10...	7.4	G
15...	3.2	
15...	9.4	
15...	7.2	
15...	4.8	
15...	3.8	
15...	5.6	
30...	6.8	
30...	5.4	

Expérience N° 3 (10-11-27)

Chienne N° 3 — 16 kgr. à jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes	Volume d'urine recueillie cm ³	Prises d'essai
15...	5.2	
15...	2.4	
15...	4.3	
15...	2.6	
15...	3.7	
15...	3.5	
15...	1.5	
15...	1.4	
10...	3.1	A
10...	1.0	A
10...	1.3	B
10...	1.1	B

Injection intra-veineuse de 1 cm³ de pituitobine, soit 0 cm³ 06 ou 1.2 unité par kgr. d'animal.

10...	2.2	C
10...	7.1	D
10...	4.1	E
10...	3.6	F
10...	2.6	G
10...	2.4	
10...	2.0	
10...	1.4	
15...	2.0	H
15...	1.9	
15...	1.9	
15...	4.1	
15...	2.3	
15...	2.3	
15...	2.1	
15...	1.7	
15...	1.4	
15...	1.4	

Expérience N° 4 (17-11-27)

Chienne N° 3 — 16 kgr.; à jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes

Volume d'urine recueillie cm³.

Prises d'essai

20.... 2.8
15.... 2.1
15.... 2.7
15.... 3.0
15.... 2.3
15.... 3.6
15.... 2.3
15.... 2.1
30.... 3.5
30.... 3.6
30.... perque
10.... 1.1
10.... 1.3
10.... 1.2
10.... 0.9

{ A
B

Injection intra-veineuse de 1 cm³ de Pitulobine, soit 0 cm³.06 ou 1.2 unité par kgr. d'animal.

10.... 1.5 C
10.... 6.4 D
10.... 8.1 E
20.... 8.3 F
10.... 1.9 G
10.... 2.1
15.... 2.6 H
5.... 0.7
10.... 1.3 I
10.... 1.9
10.... 1.8
10.... 1.7 J

Expérience N° 5 (24-11-27)

Chienne N° 3 — 16 kgr., à jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes

Volume d'urine recueillie, cm³

Prise d'essai

15.... 0.8
15.... 2.3
10.... 1.3
10.... 1.2
10.... 0.6

{ A

Injection intra-veineuse de 0 cm³.25 de Pitulobine soit 0 cm³.016 ou 0.3 unité par kgr. d'animal.

10.... 0.6 B
10.... 0.5 C
10.... 4.5 D
10.... 8.5
10.... 2.2
15.... 2.2 E
15.... 2.4
15.... 2.0
30.... 3.3
15.... 1.6 F
15.... 1.4
15.... 1.9
15.... 1.7

Expérience N° 6 (1-12-27)

Chienne N° 3 — 16 kgr. à jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes

Volume d'urine recueillie, cm³

10.... 2.6
10.... 2.0
10.... 2.8
10.... 2.2

Injection intra-veineuse de 0 cm³.1 de Pitulobine, soit 0 cm³.006 ou 0.12 unité par kgr. d'animal.

10.... 2.2
10.... 3.6
10.... 3.2
10.... 2.5
10.... 2.2
10.... 1.1
10.... 1.7
10.... 1.8
10.... 1.9
10.... 1.9
10.... 1.8

Expérience N° 7 (8-12-27)

Chienne N° 3 — 16 kgr. à jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes	Volume d'urine recueillie, cm ³
15....	2.8
15....	3.4
15....	1.4
10....	0.1
10....	0.4
10....	2.4
10....	0.7
10....	1.6
10....	0.1
10....	0.0
10....	0.0
10....	0.0

Injection intraveineuse de 0 cm³ 25 de Pitulobine soit 0 cm³ 016 ou 0.4 unité par kgr. d'animal.

10....	0.0
10....	0.0
10....	5.1
10....	6.2
10....	2.0
10....	1.2
10....	1.0
10....	0.4
10....	1.1

Expérience N° 8 (15-12-27),

Chienne N° 3 — 16 kgr. à jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes	Volume d'urine recueillie, cm ³
15....	2.8
15....	3.0
10....	1.0
10....	2.0
10....	0.5
10....	1.2

Injection intraveineuse de 0 cm³ 15 de Pitulobine soit 0 cm³ 01 ou 0.2 unité par kgr. d'animal.

10....	0.3
10....	0.2
10....	3.8
10....	2.0
10....	0.2
10....	2.0
10....	2.8
10....	0.1
10....	3.0
10....	1.2
10....	1.0
10....	0.8

Expérience N° 9 (21-12-27),

Chienne N° 3 — 16 kgr. à jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes	Volume d'urine recueillie, cm ³
15....	0.0
10....	0.0
10....	6.2
10....	1.2
10....	0.6
10....	1.0
10....	0.8
10....	0.8
10....	0.8
10....	1.0
10....	0.8

Injection intraveineuse de 0 cm³ 15 de Pitulobine soit 0 cm³ 01 ou 0.2 unité par kgr. d'animal.

10....	1.0
10....	4.6
10....	2.0
10....	1.8
10....	1.4
10....	1.0
10....	1.2
10....	1.4
10....	0.5

1. — *Variations du débit urinaire.*

Les résultats que nous avons enregistrés confirment l'effet diurétique de la pituilobine sur la chienne non anesthésiée.

L'injection sous-cutanée produit une augmentation de la diurèse faible mais uniforme. Dans le cas des injections intraveineuses (saphène) la diurèse a été précédée quelquefois d'une courte période d'oligurie (expérience 5, 7, 8), qui a duré de cinq à vingt minutes, mais jamais, nous n'avons observé, comme Stehle et Bourne d'oligurie durable. L'injection intra-veineuse agit presque immédiatement. Son effet dure deux heures au plus et atteint son maximum vers la fin de la première heure. Nous avons dressé le tableau des quotients d'accroissement dans l'ordre des doses décroissantes de pituilobine injectée. Ces quotients varient de 1 à 7.82. La diurèse la plus importante (expérience 7) a été obtenue avec une dose de 0 cm³ 016 par kgr. Cette dose doit être très voisine de la dose sensible. En effet, elle se montre aussi active qu'une dose quatre fois plus forte (0 cm³ 06 dans l'expérience 2) et dès qu'on la diminue, la diurèse ne se trouve presque plus influencée.

Tableau des quotients d'accroissement de la diurèse.

anté : période précédent l'injection.

post : période suivant l'injection.

N° de l'expérience		Durée de la période pendant minutes	Volume d'urine recueillie pendant la période considérée, cm ³	Quotient d'accroissement	Dose de pituitrine injectée par kgr., cm ³	Voie d'injection
1.....	a.	30	3.9	1.60	0.250	sous-cutanée.
	p.	2 h.	26.9			
2.....	a.	50	4.0	7.10	0.060	intra-veineuse.
	p.	50	28.5			
3.....	a.	50	7.5	2.60	0.060	id.
	p.	50	19.6			
4.....	a.	50	6.0	4.10	0.060	id.
	p.	50	24.7			
5.....	a.	50	5.8	3.15	0.016	id.
	p.	50	18.3			
7.....	a.	50	1.7	7.82	0.016	id.
	p.	50	13.3			
8.....	a.	50	6.7	1.00	0.010	id.
	p.	50	6.8			
9.....	a.	50	4.2	2.80	0.010	id.
	p.	50	11.8			
6.....	a.	50	11.6	1.18	0.006	id.
	p.	50	13.7			

2. — *Spécificité de l'action diurétique
de l'extrait de lobe postérieur.*

L'action diurétique exercée par la pituilobine est-elle une propriété qui lui appartient en propre ou peut-on la rapporter à d'autres substances?

Parmi celles-ci, l'histamine qui possède sur la fibre lisse une action analogue à celle de la pituilobine exerce également une légère action diurétique. On sait que l'histamine (Bimidazol-éthylamone) est un produit de décomposition bactérienne d'un acide aminé hétérocyclique, l'histidine. On la rencontre fréquemment dans les tissus et elle peut se trouver à titre de contamination ou de falsification dans les extraits hypophysaires. Pour bien mettre en évidence les différences d'action de l'histamine et de la pituilobine, et pour déceler éventuellement sa présence dans les extraits hypophysaires, nous avons fait les expériences suivantes :

a) Nous nous sommes d'abord assuré que l'injection répétée de pituilobine, au même animal, dans la même journée, ne modifiait pas sensiblement sa réponse à cette substance (Expériences 10 et 11).

Les quotients d'accroissement ont été calculés en comparant les quantités d'urine recueillie pendant la période d'une heure avant et d'une heure après l'injection de pituilobine.

Dans l'expérience 10, le quotient augmente à la seconde injection. Dans l'expérience 11, il reste stationnaire. L'animal ne s'accoutume donc pas à l'action de l'extrait.

Expérience n° 10 (17-4-28).

Chienne N° 3. — 15 kgr., à jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes	Volume d'urine recueillie, cm ³	Quotient d'accroissement
15....	0.5	
15....	0.3	
15....	1.8	
15....	0.5	
15....	2.3	

Injection intraveineuse de Pituitobine, 0 cm³ 02 par kgr.

15....	2.8	2
15....	3.3	
15....	1.8	
15....	1.3	
15....	1.3	
15....	1.6	
15....	1.8	
15....	2.0	

Expérience reprise au bout de 2 heures.

15....	0.5	
15....	0.3	
15....	0.4	
15....	0.2	
15....	0.7	
15....	0.4	

Injection intraveineuse de Pituitobine, 0 cm³ 02 par kgr.

15....	1.5	6
15....	1.6	
15....	3.6	
15....	3.2	
15....	5.0	
15....	1.2	
15....	1.1	
15....	1.6	
15....	1.3	

Expérience N° 11 (24-4-28)

Chienne n° 3 — 15 kgr. à jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes	Volume d'urine recueillie, cm ³	Quotient d'accroissement
15....	1.9	
15....	1.5	
15....	1.7	
15....	1.7	
15....	1.6	

Injection intra-veineuse de Pituitobine, 0 cm³ 02 par kgr.

15....	4.0	2
15....	4.2	
15....	3.8	
15....	2.2	
15....	1.7	
15....	2.0	
15....	2.0	
30....	3.4	
30....	3.4	

Injection intra-veineuse de Pituitobine, 0 cm³ 02 par kgr.

30....	5.8	2
15....	3.4	
15....	1.8	
15....	1.0	
15....	0.8	
15....	0.3	
15....	1.4	
15....	2.5	
15....	1.5	
15....	2.0	

b) Nous avons comparé l'effet du chlorhydrate d'histamine à celui de la pituilobine. Nous avons injecté 3 cm^3 6 d'une solution d'histamine à 1 p. 50.000, soit par kgr., 0 cm^3 2 d'une solution contenant 0 mmgr. 004 de chlorhydrate d'histamine. Dans ces conditions, nous avons observé un quotient d'accroissement égal à 1. 30, c'est-à-dire très faible. L'injection de 0 cm^3 2 par kgr. de la solution de pituilobine standard à 1 p. 10 pratiquée 1 heure 30 après l'injection d'histamine détermine au contraire une diurèse considérable, qui comparée à la diurèse histaminale donne le quotient 2. 5 (Expérience 12).

Dans cet essai, la quantité de matière sèche contenue dans la solution de pituilobine étant environ dix fois plus élevée que celle contenue dans la solution d'histamine, aussi nous avons recommencé l'expérience en employant une quantité plus élevée d'histamine : 0 mmgr. 04 par kgr. d'animal. L'expérience montre que cette dose d'histamine dix fois plus élevée que dans le cas précédent ne détermine pas de diurèse nette, tandis que la quantité correspondante de pituilobine, dans laquelle, bien entendu, la totalité de la matière sèche ne représente pas le principe actif détermine une diurèse très marquée. Dans le premier cas, le quotient d'accroissement est négatif (0.5) dans le second, il est égal à 3 (Expérience 13).

Expérience N° 12 (27-7-28).

Chienne N° 3 — 18 kgr. à jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes	Volume d'urine recueillie cm ³	Quotient d'accroissement
15....	1.4	
15....	2.1	
15....	1.2	

Injection intra-veineuse de :
3 cm³ 6 de chlorhydrate d'histamine à 1 p 50.000, soit 0 mmgr. 004. de matière sèche par kgr.

15....	2.2	1.30
15....	2.2	
15....	2.1	
15....	2.0	
15....	1.6	
15....	1.5	

Injection intra-veineuse de :
3 cm³ 6 de Pituilobine standard à 1 p. 10, soit 0 mmgr. 04 de matière sèche par kgr.

15....	2.2	2.50
15....	6.5	
15....	4.8	
15....	4.3	
15....	2.7	

Expérience N° 13 (31-7-28)

Chienne N° 3 — 17 kgr. 600 à jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes	Volume d'urine recueillie, cm ³	Quotient d'accroissement
15....	0.6	
15....	1.2	
15....	1.6	
15....	1.8	
15....	2.0	
15....	1.6	

Injection intraveineuse 3 cm³ 6 d'une solution d'histamine à 1 p. 5.000, soit 0 mmgr. 04 de matière sèche par kgr.

5....	0.7	0.50
15....	0.4	
15....	1.3	
15....	2.3	
15....	2.8	
15....	2.3	
15....	2.3	
15....	2.8	

Expérience interrompue pendant deux heures.

15....	2.2
15....	1.8
15....	2.4
15....	1.7
15....	1.4

Injection intraveineuse de 3 cm³ 6 d'une solution à 1 p. 10 de pituilobine standard soit 0. 04 mmgr de matière sèche par kgr.

15....	2.0	3
15....	2.3	
15....	8.2	
15....	8.1	
15....	5.6	
15....	4.0	
15....	2.3	
15....	2.2	
15....	2.0	

Expérience N° 14 (3-8-28)

Chienné N° 3 — 18 kgr. 2
jeun depuis 24 heures.

Durée de la période minutes	Volume d'urine recueillie, cm ³	Quotient d'accroissement
15.....	1.8	
15.....	2.3	
15.....	1.8	
15.....	1.6	

Injection intraveineuse de 3 cm³ 6
de pituilobine à 1 p. 10 ayant
subi l'action de la soude.

15.....	1.5	1.0
15.....	2.1	
15.....	2.1	
15.....	2.9	
15.....	2.6	
15.....	2.0	
15.....	2.0	

Expérience interrompue pen-
dant 3 heures.

15.....	2.1	
15.....	2.1	
15.....	1.6	
15.....	1.8	
15.....	1.6	

Injection intraveineuse de 3 cm³ 6
de pituilobinè à 1 p. 10.

15.....	0.8	1.5
15.....	2.6	
15.....	3.5	
15.....	4.0	
15.....	2.8	
15.....	2.7	
15.....	1.7	
15.....	1.9	

c) On sait qu'à l'encontre des acides, les alcalis dilués et à la température ordinaire détruisent l'activité du lobe postérieur d'hypophyse. L'histamine au contraire est stable dans ces conditions. 3 cm³ 6 de pituilobine non diluée sont additionnés de leur volume d'une solution de soude normale, la solution alcaline est abandonnée pendant 45 minutes à la température du laboratoire. Elle est ensuite neutralisée par l'acide chlorhydrique normal et diluée à 36 cm³ avec du sérum physiologique. On injecte 3 cm³ 6 de cette solution. Elle n'exerce aucune action diurétique. Quatre heures plus tard, l'injection de pituilobine non traitée, à la même concentration produit une légère diurèse (Expérience 14).

On peut conclure de ces expériences que la solution de pituilobine possède en propre une action diurétique qui n'est pas due à la présence de l'histamine.

3. *Variations de la composition de l'urine.*

Nous ne citons que quatre expériences, les autres n'en infirment pas les résultats, mais dans ces quatre cas seulement, nous avons pu doser toutes les substances d'une façon suivie, donc comparable.

Expérience N° 2 (3-11-27)

Chienne N° 3 — 16 kgr. à jeun depuis 24 h.

Prise d'essai	Durée de la période minutes	Volume d'urine recueillie, cm ³	Extrait sec		Chlorures		Urée		Phosphates	
			p. 10 gr.	total cgr.	p. 100 gr.	total mmgr.	p. 10 gr.	total cgr.	p. 10 gr.	total cgr.
A	30	3.7	8.8	32	0.56	21	2.2	8.3	0.74	2.7
B	50	4.0	7.6	30	0.50	20	1.8	7.3	0.67	2.7
Injection intraveineuse de 1cm ³ de Pituilobine soit 0 cm ³ . 06 par kgr.										
C	10	1.8	5.7	10	0.65	11	1.9	3.4	0.93	1.6
D	10	4.5	4.8	21	0.67	30	0.9	4.3	0.74	3.3
E	10	7.4	4.5	33	0.81	60	0.9	6.9	0.76	5.6
F	10	7.4	3.1	23	1.04	77	0.4	2.9	1.01	7.5
G	10	7.4	5.6	40	0.44	32	1.4	9.9	0.98	7.0

Expérience N° 3 (10-11-27)

Chienne N° 3 — 16 kgr. à jeun depuis 24 h.

A	20	4.1	12.5	49	1.89	77	6.0	24.6	0.74	3.0
B	20	2.4	12.5	30	1.80	43	6.1	14.7	0.67	1.6
Injection intro-veineuse de 1cm ³ de Pituilobine, soit 0 cm ³ . 06 par kgr.										
C	10	2.2	11.1	24	2.56	56	5.8	12.5	0.76	1.6
D	10	7.1	8.7	61	1.99	141	3.0	21.3	0.77	1.4
E	10	4.1	8.3	34	2.83	116	3.2	13.0	0.65	2.7
F	10	3.6	7.3	26	3.06	110	3.1	11.2	0.79	2.8
G	10	2.6	6.3	16	2.90	75	2.9	7.6	0.74	1.9
H	15	2.0	10.7	21	1.10	22	5.4	10.8	0.75	1.5
I	15	2.3	11.7	27	0.60	14	6.7	15.4	0.65	1.4

Expérience N° 4 (17-11-27)

Chienne N° 3 — 16 kgr. à jeun depuis 24 h.

A	20	2.4	13.5	32	1.30	31	7.0	16.8	0.63	1.5
B	20	2.1	13.5	28	1.24	26	5.7	11.9	0.85	1.8
Injection intra-veineuse de 1cm ³ de Pituilobine, soit 0 cm ³ . 06 par kgr.										
C	10	1.5	12.8	19	1.26	18	2.9	18.5	0.72	4.6
D	10	6.4	7.5	48	1.55	99	2.5	20.2	0.74	5.9
E	10	8.1	7.3	59	1.32	106	2.6	21.5	0.77	6.3
F	10	8.3	7.0	58	1.26	104	4.6	13.8	0.70	2.1
G	20	3.0	9.6	29	0.79	23	5.4	17.8	0.68	2.2
H	20	3.3	11.7	38	0.46	15	5.4	17.2	0.68	2.1
I	20	3.2	12.4	40	0.37	11	5.7	19.9	0.85	2.9
J	20	3.5	12.6	43	0.40	14	"	"	"	"

Expérience n° 5 (24-11-27)

chienne n° 3 — 16 kg. à jeun depuis 24 h.

A	20	2.5	11.5	28	0.91	22	5.0	12.5	0.16	0.4
Injection intraveineuse de 0cm ³ 25 de Pituilobine soit 0cm ³ . 016 par kgr.										
B	30	1.7	11.1	18	0.96	16	4.6	7.8	"	"
C	10	4.5	7.3	32	1.04	46	2.9	13.5	0.17	0.8
D	10	8.5	6.0	51	0.81	69	2.3	19.5	0.16	1.4
E	30	6.6	8.6	56	0.07	4	3.7	24.4	0.20	1.3
F	30	3.9	10.7	41	0.43	16	4.9	19.1	0.16	0.5

a) *Matière sèche.* — Si l'on considère la quantité absolue de matière sèche éliminée, on constate un accroissement. Si l'on compare cet accroissement à celui de l'eau, autrement dit, si l'on envisage la concentration de l'urine, on observe qu'elle subit une dilution.

Comme pour l'eau, l'élimination n'est pas proportionnelle à la quantité de pituilobine injectée. Il est vrai que les expériences 2, 3 et 4 ont été faites avec une dose supérieure à celle que nous considérons comme la dose de seuil.

N° de l'expérience	Durée de la période pendant laquelle les résultats sont comparés minutes	Dose de pituilobine injectée par kgr cm ³	Extrait sec éliminé p. 100 gr.	Quotient d'accroissement	Extrait sec éliminé total cgr.	Quotient d'accroissement	Quotient d'accroissement du volume d'eau pendant la période correspondante
2...	a. 50	0.060	7.6	0.61	30	4.22	7.12
	p. 50		4.7		128		
3...	a. 50	0.060	12.5	0.66	100	1.62	2.61
	p. 50		8.3		162		
4...	a. 50	0.060	13.5	0.65	75	2.65	4.11
	p. 50		8.8		199		
5...	a. 50	0.016	11.5	0.70	55	1.85	3.15
	p. 50		8.1		102		

b) *Chlorures*. — L'action de la pituilobine sur l'élimination des chlorures est très nette. On note des augmentations absolues de 11,6; 3,3; 4,76; 2,96 par rapport à l'élimination initiale et ces variations sont très voisines de celles de l'eau. Dans le temps, cette polychlorurie reste parallèle à la polyurie. Elle dure deux heures avec un maximum vers la fin de la première heure.

N° de l'expérience	Durée de la période pendant laquelle les résultats sont comparés minutes	Dose de Pituilobine injectée par kgr. cm.	Chlorures éliminés p. 100 gr.	Quotient d'accroissement	Chlorures éliminés, totaux	Quotient d'accroissement	Quotient d'accroissement du volume d'eau pendant la période correspondante
2...	a. 50	0.06	0.5	1.45	19	11.60	7.12
	p. 50		0.7		221		
3...	a. 50	0.06	1.8	1.45	151	3.30	2.61
	p. 50		2.6		500		
4...	a. 50	0.06	1.2	1.00	71	4.76	4.11
	p. 50		1.3		341		
5...	a. 50	0.016	0.9	1.00	45	2.96	3.15
	p. 50		0.9		133		

c) *Urée*. — La quantité absolue d'urée augmente sous l'influence de l'injection intraveineuse de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse, mais si l'on envisage sa concentration, on constate, comme dans le cas de la matière sèche, qu'il se produit une dilution. Cela paraît d'ailleurs assez normal puisque l'urée forme le constituant le plus important de la matière sèche.

N° de l'expérience	Durée de la période pendant laquelle les résultats sont comparés minutes	Dose de pituitobine injectée par kgr cm. ³	Urée éliminée par 10 gr.	Quotient d'accroissement	Urée éliminée totale, cigr.	Quotient d'accroissement	Quotient d'accroissement du volume d'eau pendant la période corresp.
2...	a. 50	0.060	1.8	0.60	7	3.76	7.12
	p. 50		1.1		27		
3...	a. 50	0.060	6.7	0.53	46	1.42	2.61
	p. 50		3.5		65		
4...	a. 50	0.060	6.4	0.56	35	2.31	4.11
	p. 50		3.6		83		
5...	a. 50	0.016	5.0	0.66	24	1.70	3.5
	p. 50		3.3		41		

d) *Phosphates*. — Les phosphates augmentent à peu près dans les mêmes proportions que les chlorures en quantité absolue et en pourcentage. Les quotients d'accroissement observés sont très voisins de ceux de l'eau.

N° de l'expérience	Durée de la période pendant laquelle les résultats sont comparés minutes	Dose de Pituitobine injectée par kgr.	Phosphates éliminés p. 100 gr.	Quotient d'accroissement	Phosphates éliminés totaux cigr.	Quotient d'accroissement	Quotient d'accroissement du volume d'eau pendant la période corresp.
2...	a. 50	0.060	0.67	1.30	2	9.34	7.12
	p. 50		0.88		25		
3...	a. 50	0.060	0.71	1.04	6	2.50	2.61
	p. 50		0.70		14		
4...	a. 50	0.060	0.70	1.00	4	4.91	4.11
	p. 50		0.70		20		
5...	a. 50	0.016	0.10	1.00	1	3.44	3.15
	p. 50		0.10		3		

e) *Comparaison entre les variations des différents éléments.* — Si nous envisageons dans leur ensemble les variations des constituants urinaires sous l'influence de la pituïlobine, nous constatons les phénomènes suivants :

1° A l'inverse de ce qui se produit lors de la diurèse provoquée par l'ingestion d'eau, les variations de l'eau, des chlorures, de l'urée et des phosphates suivent dans le temps une marche parallèle. Il ne se produit pas de décalage comme précédemment.

2° Si la marche de variation est parallèle, elle ne se fait pas au même degré. Nous avons trouvé deux groupements bien distincts : l'urée d'une part, l'eau, les chlorures et les phosphates d'autre part. Le tableau comparatif (p. 62) montre que la variation de l'eau et des matières minérales est de beaucoup la plus importante et l'on peut conclure que l'action de la pituïlobine s'exerce surtout sur ces substances. La diurèse hypophysaire semble donc avant tout une diurèse aqueuse.

Une telle constatation renforce la théorie suivant laquelle l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse agirait sur la diurèse en augmentant la filtration, par l'intermédiaire de la pression sanguine.

*Tableau comparatif des quotients d'accroissement des
divers constituants de l'urine (quantités absolues)*

n° de l'expér.	Eau	Chlorures	Phosphates	Extrait sec	Urée
2...	7.1	11.6	9.3	4.2	3.7
3...	2.6	3.3	2.5	1.6	1.4
4...	4.1	4.7	4.9	2.6	2.3
5...	3.1	2.9	3.4	1.8	1.7

IV. CONCLUSIONS.

Dans ce travail, nous avons étudié :

I. — Les variations de volume et de composition de l'urine au cours de la diurèse normale — Il faut en tenir compte pour bien juger l'action de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse.

II. — La diurèse provoquée par l'ingestion d'eau. — Cette diurèse présente un débit irrégulier chez l'animal à jeun. Elle peut même manquer chez ce dernier. Pendant cette diurèse, le maximum d'élimination de l'eau se produit après celui des chlorures, de l'urée et des phosphates.

III. — L'action antidiurétique de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse — Nous avons confirmé cette action, mais nous n'avons pu mettre en évidence une proportionnalité entre la réduction de la diurèse et la quantité d'extrait injecté.

IV. — L'action diurétique de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse. Cette diurèse se caractérise par un accroissement des matières minérales plus marqué que celui de l'urée.

Vu, le Doyen,
H. ROGER

Vu, le Président de la Thèse,
RATHERY

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

1° Travaux originaux.

- Aschner** (B.). — 1912, Ueber die Funktion der Hypophyse (*Pflüger's Arch.*, 146, 1-146).
- Biasotti** (A.). — 1923, Influence de l'extrait d'hypophyse sur l'imbibition des tissus (*C. R. Soc. Biol.*, 88, 361-362).
- Bijlsma** (V. G.). — 1926, Der Einfluss von subkutan eingespritztem Hinterlappenextrakt auf die Ausscheidung von Wasser und Kochsalz durch die Nieren (*Klin. Woch.*, 5, 1352).
- Camus** (J.) and **Roussy** (G.). — 1920, Experimental researches on the pituitary body. Diabetes insipidus, glycosuria and those dystrophies considered as hypophyseal in origin (*Endocrinol.*, 4, 507-522).
- 1914, Diabète insipide et polyurie dite hypophysaire. Régulation de la teneur en eau de l'organisme (*Presse médic.*, 54, 517-521).
- Caselli** (). — 1900, Influence de la fonction de l'hypophyse sur le développement de l'organisme (*Riv. Sperim. di fren.*, 37). Cité par Aschner.

- Craig (N. S.).** — 1925, The action of pituitary extract on urinary secretion (*Quart. Journ. of exp. Physiol.*, 15, 119-154).
- Cushing (H.) and Goetsch (E.).** — 1910, Concerning the secretion of the infundibular lobe of the pituitary body and its presence in the cerebro-spinal fluid (*Amer. Journ. of Physiol.*, 27, 60-86).
- Dandy (W. E.) and Reichert (F. L.).** — 1925, Studies on experimental hypophysectomy (*John Journ. Hosp. Bull.*, 37, 1-13).
- Farini (F.).** — 1913, Diabete insipido ed opoterapia ipofisaria (*Gazz. degli ospedali e delle clin.*, 34, 1135-1139).
- Fromherz (K.).** — 1923, I. Über die Wirkung der Hypophysenextrakte auf die Nierenfunktion (*Arch. für exp. Path. und Pharmakol.*, 100, 1-37).
- 1926, II. Bemerkungen zur Auswertung von Hypophysenextrakte am Meerschweinchenuterus (*Arch. für exp. Path. und Pharmakol.*, 113, 113-123).
- III. 1926, Hypophysenextrakt und Nierenfunktion (*Arch. für exp. Path. und Pharmakol.*, 112, 359-364).
- Handelsmann and Horsley (V.).** — 1911, Preliminary note on experimental investigations on the pituitary body (*Brit. med. Journ.*, 2, 1150-1151).
- Kamm (O.), Aldrich (T. B.), Grote (I. W.), Rowe (L. W.) and Bugbee (E. P.).** 1928, The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland. — I. The demonstration of the presence of two active principles. — II. The separation of the two principles and their concentration in the form of potent solid preparations (*Journ. Amer. Chem. Soc.*, 573-601).
- Kucharski (T.).** — 1927, L'influence diurétique de l'extrait

de lobe postérieur d'hypophyse chez l'Homme (*Presse méd.* 726-727).

Labbe (H.), **Violle** (P. L.) et **Azerad** (E.). — 1926, I. Action de la rétro-pituitrine sur la diurèse chez l'Homme normal (*C. R. Soc. Biol.*, 94, 845-847).

— II. Action de la rétro-pituitrine sur la diurèse chez l'Homme en état de sommeil (*C. R. Soc. Biol.*, 94, 848-849).

Mac Farlane (A.). — 1926, The antidiuretic action of pituitary (*Journ. of Pharmacol. exp. Therap.* 28, 177-207).

Mackersie (W. G.). — 1925, The diuretic and antidiuretic effect of pituitary extract and suggestions for a subsidiary test (*Journ. of Pharmacol. exp. Therap.*, 24, 83-99).

Magnus (R.) and **Schafer** (E. A.). — 1901, The action of pituitary extracts upon the Kidney (*Journ. of Physiol. Proc. of Physiol. Soc.*, 27, IX-X.)

Molitor (H.) und **Pick** (E. P.). — 1923, Zur Kenntnis der Diuresehemmung durch Hypophysenpräparate (*Klin. Woch.*, 2, 2242-2243).

— 1924, Zur Kenntnis der Pituitrinwirkung auf die Diurese (*Arch. für exp. Path. und Pharmakol.*, 101, 169-197).

— 1924, Über Diuresehemmung durch Histamin und Cholin (*Arch. für exp. Pathol. und Pharmakol.*, 101, 198-206).

— 1925, Ueber zentrale Regulation des Wasserwechsels — I. Mitteilung. Der Einfluss des Grosshirns auf die Pituitrinhemmung (*Arch. für exp. Path. und Pharmakol.*, 107, 180-184).

- 1925, II. Mitteilung. Die antagonistische Wirkung der Paraldehyd und der Chloretonnarkose auf die Diurese (*Arch. für exp. Path. und Pharmacol.*, 107, 185-191).
- 1926, Ueber den zentralen Angriffspunkt der Diuresehemmung durch Hypophysenextrakte (*Arch. für exp. Path. und Pharmacol.*, 112, 113-121).
- Oliver** (G.) and **Schafer** (E. A.). — 1895, On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. (*Journ. of Physiol.*, 18, 277-279).
- Păulesco**. — 1907, Physiologie de l'hypophyse du cerveau (*C. R. Acad. Sci.*, 144, 521-523).
- Rees** (M. H.). — 1917-1918, The influence of pituitary extracts on the daily output of urine (*Amer. Journ. of Physiol.*, 45, 471-484).
- The influence of pituitary extracts on the absorption of water from the small intestine (*Amer. Journ. of Physiol.*, 53, 43-48).
- 1922-1923, Action of pituitary extracts on the absorption of water from the small intestine (*Amer. Journ. of Physiol.*, 63, 146-150).
- Rowntree** (L. G.). — 1922, Water intoxication (*Amer. Journ. of Physiol.*, 59, 451-452. — *Proceed. of Amer. Physiol. Soc.*).
- 1923, Water intoxication and associated changes in the composition of the blood. XIth intern. physiol. Cong. (*Quart. Journ. exp. Physiol.*, sup. vol., 213-214).
- Schafer** (E. A.) and **Vincent** (Swale). — 1899-1900, The physiological effects of extracts of the pituitary body (*Journ. of Physiol.*, 25, 87-97).

- 1899-1900, The physiological effects of extracts of the pituitary body (*Journ. of Physiol.*, 25, 87-97).
- Schafer** (E. A.) and **Herring** (P. T.). — 1906, The action of pituitary extracts upon the Kidney (*Proc. of the Roy. Soc. (Ser. B.)*, 77, 571-572).
- Smith** (M. I.) and **Mc Closky** (W. M. T.). — 1923, Studies on the bio-assay of pituitary extracts. Concerning the use of a desiccated infundibular powder as a standard in the physiological evaluation of pituitary extracts (*United St. Public health reports*, 493-512).
- Smith** (M.) and **Mc Closky** (W. M. T.). — 1925, Further studies on the bio-assay of pituitary extracts. The action of the standard infundibular powder on the secretion of urine (*Journ. of Pharmacol. exp. Therap.*, 24, 371-390).
- Solari** (L. A.). — 1923, Action des extraits d'hypophyse sur la polyurie bulbaire (*C. R. Soc. Biol.*, 88, 359-360).
- Starling** (E. H.) and **Verney** (E. B.). — 1925, The secretion of urine as studied on the isolated Kidney (*Proc. of the Royal. Soc. (Ser. B.)*, 97, 321-363).
- Stehle** (R. L.) and **Bourne** (W.). — 1925, The effect of pituitary extract on the secretion and composition of the urine (*Journ. of Physiol.*, 60, 229-236).
- Vassale et Sacchi**. — 1892, Sulla distruzione della glandola pituitaria (*Riv. Sper. d. Frén.*, 18). Cité par Geiling.
- Velden** (R. van den). — 1913, Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten beim Menschen (*Berl. Klin. Woch.*, II, 2083-2086).
- Weir** (J. F.) **Larson** (E. E.) and **Rowntree** (L. G.). — 1922. Studies in diabete insidus, water balance and water intoxication. Study I (*Archiv. int. med.*, 29, 306).

2. **Traités.**

D'après **Blanchard, Penau et Simonnet.** — *L'Hypophyse.*
I volume de la Collection des Problèmes biologiques, les
Presses universitaires; Paris, 1928 (sous presse).

Bibliothèque de Thérapeutique, Gilbert et Carnot :

Médicaments animaux. — *Opothérapie*, par Paul Carnot. —
Les glandes à sécrétion interne. — *Physiol. et Physio. Pathol.*
des glandes endocrines, par Sharpey-Schäfer (E.), traduit
et annoté par les docteurs Guy Laroche et G. Richard; 1921.

TABLE DES MATIÈRES

Plan	7
Notions générales sur l'Hypophyse	8
Actions pharmacodynamiques des extraits hypophysaires	14
Expériences personnelles	29
Conclusions	63
Bibliographie	66
